

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор ФГБОУ ВО «Российский
университет медицины»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

д.м.н., профессор


Н.И. Крихели

2025 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации – о научно-практической ценности диссертации Бердниковой Анны Владимировны на тему «Влияние анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

Актуальность темы выполненной работы

Моноклональные антитела к кальцитонин-ген родственному пептиду или его рецептору (анти-CGRP мАТ) стали первой специализированной таргетной терапией мигрени. В Российской Федерации два препарата этой группы – эренумаб (антагонист рецептора CGRP) и фреманезумаб (ингибитор непосредственно молекулы CGRP) – были зарегистрированы в 2020 году, в США и Европейском союзе анти-CGRP мАТ используются с 2018 года.

CGRP – один из основных белков, участвующих в патогенезе приступа мигрени. Он реализует свои эффекты на нескольких участках тригемино-вазкулярного пути, способствуя дилатации сосудов мозговых оболочек и развитию нейрогенного воспаления, а также участвуя в передаче сигналов между нейронами в тригеминальном ганглии.

Действие анти-CGRP мАТ осуществляется на периферическом уровне посредством блокады эффектов CGRP, однако, остаётся открытым вопрос о наличии действия анти-CGRP мАТ на центральные структуры. В настоящее время известно, что в основе хронизации как мигрени, так и других болевых расстройств, а также развития коморбидных

заболеваний (синдромов центральной сенситивности) лежат механизмы центральной сенситизации (ЦС). ЦС представляет собой повышение возбудимости сенсорных нейронов в центральной нервной системе к нормальным или подпороговым афферентным импульсам. Данные некоторых источников свидетельствуют о возможности косвенного влияния анти-CGRP мАТ на ЦС, однако, этот вопрос остаётся открытым.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования Бердниковой Анны Владимировны, посвящённого изучению влияния анти-CGRP мАТ на ЦС, не вызывает сомнений.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Бердниковой Анны Владимировны на тему «Влияние анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Новизна исследования и полученных результатов

Автором исследования подтверждена высокая эффективность анти-CGRP мАТ в лечении как хронической, так и эпизодической мигрени. Помимо этого, в исследовании рассмотрена и подтверждена эффективность препаратов анти-CGRP мАТ при лечении особых групп пациентов: с избыточным употреблением анальгетиков без отмены препарата избыточного употребления, с сопутствующей депрессией, пожилых пациентов и пациенток с менструально-ассоциированной мигренью.

Впервые установлено снижение выраженности ЦС на фоне лечения препаратами анти-CGRP мАТ и сопоставимость эффективности терапии у пациентов с высоким уровнем ЦС и пациентов без клинически выраженной ЦС.

Автором впервые определено значимое уменьшение распространённости коморбидных болевых синдромов, таких как болевая форма дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС), хронической боли в нижней части спины (ХБНЧС) и альгодисменореи.

Впервые оценены показатели порогов боли от давления (альгометрия) и временная сумма боли (wind-up) и их изменение в течение курса лечения. Отсутствие значимой динамики может подтверждать необходимость более длительного курса лечения препаратами анти-CGRP мАТ, что соответствует российским и международным рекомендациям.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты проведенного исследования способствуют более глубокому пониманию влияния анти-CGRP МАТ на различные звенья патогенеза мигрени, включая процессы центральной сенситизации. Помимо подтверждения высокой эффективности препаратов анти-CGRP МАТ в клинической практике, автором показана задержка наступления эффекта у пациентов с хронической мигренью по сравнению с эпизодической мигренью, что свидетельствует о необходимости более длительного курса лечения при хронизации боли для достижения возвращения нейронов ноцицептивных путей в нормальное функциональное состояние.

Автором показано, что применение препаратов анти-CGRP МАТ сопровождается снижением показателей по шкале Central Sensitization Inventory (CSI), которая отражает уровень ЦС, при этом также отмечается снижение распространенности коморбидных болевых синдромов, таких как ДВНЧС, ХБНЧС и альгодисменореи. Таким образом, эти данные отражают уменьшение уровня ЦС у пациентов на фоне лечения анти-CGRP МАТ. Кроме этого, проведено сравнение эффективности лечения у пациентов с клинически выраженным уровнем ЦС и пациентов с отсутствием значимой ЦС. В результате сравнения показано, что эффективность анти-CGRP МАТ не зависит от изначального уровня ЦС.

Определено значимое снижение показателей депрессии и влияния головной боли на качество жизни в течение курса лечения, однако, показатели тревоги и качества сна не демонстрируют значимой динамики, что имеет значение для практической деятельности как отражение того, что на данные состояния стоит обратить пристальное внимание.

Результаты диссертационной работы свидетельствует об эффективности анти-CGRP МАТ при широком спектре клинических особенностей пациентов – при наличии избыточного употребления анальгетиков, при коморбидной депрессии, у пациенток с менструально-ассоциированной мигренью и пациентов пожилого возраста. Снижение частоты головной боли в этих группах пациентов сопоставимо с показателями общей группы без данных состояний.

Личный вклад автора

Личный вклад автора является определяющим на всех этапах исследования и заключается в постановке цели, формулировке задач, разработке дизайна исследования, подборе современных валидизированных опросников, подготовке базы данных и проведении статистического анализа полученного материала с использованием современных методов математической статистики. Автором лично производилось наблюдение пациентов на всех этапах проведения диссертационного исследования, сбор и

интерпретация результатов опросников, осуществлялось измерение болевых порогов. Произведено обсуждение результатов работы, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Разработанные автором практические рекомендации используются при обследовании и лечении пациентов с мигренью в практической деятельности Общества с ограниченной ответственностью «Цефалголог» (Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна), являющегося клинической базой ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Результаты и выводы диссертационной работы, представленные Бердниковой А.В. могут быть использованы для проведения дальнейших научных работ в научно-исследовательских коллективах, занимающихся изучением болезней нервной системы, а также при обучении на клинических кафедрах и практической деятельности врачей-неврологов.

Печатные работы по теме диссертации, полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

По результатам исследования опубликовано 6 печатных работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в перечень Университета/ВАК при Минобрнауки России; 1 статья в изданиях, индексируемом в международных базах данных (Scopus, Web of Science); 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Диссертационная работа Бердниковой А.В. изложена на 165 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав – обзора литературы по теме исследования, эмпирической части с изложением материалов и методов исследования, результатов исследования, их обсуждения; заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений. Библиографический указатель содержит 166 источников литературы - 5 отечественных и 141 иностранный источник. В работу вошли 43 таблицы и 40 рисунков.

Выводы и рекомендации аргументированы, исходят из полученных результатов и соответствуют поставленным цели и задачам научной работы. Положения, выносимые на защиту, отражают содержание диссертации.

Все вышеизложенное позволяет говорить, что диссертация Бердниковой А.В. «Влияние анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью» является завершенной научной работой.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Бердниковой А.В. «Влияние анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью» выполнена на высоком методическом уровне, имеет научную новизну и практическую значимость. К достоинствам диссертационной работы относится комплексный подход, продуманная методология, последовательное изложение материала, проведение статистической обработки полученных данных с применением современных подходов, обсуждение результатов, основанное на анализе большого числа литературных источников.

Принципиальных замечаний к выполнению и изложению материала нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Бердниковой Анны Владимировны на тему: «Влияние анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи повышения эффективности лечения пациентов с мигренью, имеющей существенное значение для неврологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Бердникова Анна Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.24. Неврология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры неврологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, протокол № 12 от 23.12.2024 г._____.

Заведующий кафедрой неврологии
Научно-образовательного института
клинической медицины им Н.А. Семашко
ФГБОУ ВО «Российский университет
медицины» Минздрава России
доктор медицинских наук (3.1.24. Неврология)
профессор, академик РАН



Иллариошкин Сергей Николаевич

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

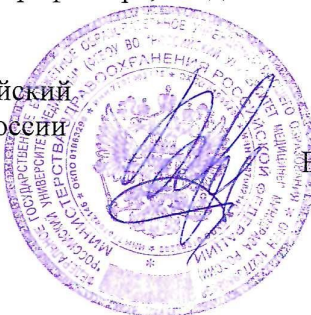


Иллариошкин Сергей Николаевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Иллариошкина Сергея
Николаевича «заверяю»:

13.01.2025

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский
университет медицины» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Васюк Юрий Александрович